

生物系の数理学 第7回

山口 諒

1 分子反応と2分子反応の速度式

化学反応の速度を数理的に表す際、反応次数 (order) によって微分方程式の形が変わる。ここでは、

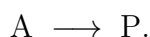
- **1 分子反応** (一次反応): 反応物が 1 種類の分子 (A) で、その濃度に比例して反応が進む場合
- **2 分子反応** (二次反応): 反応物が 1 種類 A の 2 個分子で反応する or 2 種類 A, B が衝突して生成物になる場合

を対象に、速度式の導出を示す。

2 一次反応 (1 分子反応)

2.1 モデル設定

1 種類の反応物 A が生成物 P に変化する反応を考える。すなわち



濃度を、 $[A] = a$ (反応物 A の濃度), $[P] = p$ (生成物 P の濃度) と書く。この反応速度を

$$v = \frac{dp}{dt}$$

と定義する。もし 1 分子反応 (一次反応) ならば速度は

$$v = k a,$$

となる (k は反応速度定数)。

2.2 A の濃度変化の微分方程式

生成物 P が増える率が $k a$ であるということは、反応物 A は同じ率で減少する。したがって

$$\frac{da}{dt} = -k a.$$

マイナス符号は「A が減る」ことを表す。

2.3 両辺を分離し積分

$$\frac{da}{dt} = -k a.$$

変数分離を行うと

$$\int \frac{1}{a} da = \int -k dt.$$

左辺は $\ln |a|$, 右辺は $-kt + C$, したがって

$$\ln a = -kt + C.$$

初期条件 $a(0) = a_0$ で、 $t = 0$ に $a = a_0$ だから $\ln a_0 = C$. よって

$$a(t) = a_0 e^{-kt}.$$

これが一次反応で現れる指数減衰式である。

3 二次反応 (2 分子反応)

3.1 1 種類の A が 2 分子衝突で生成物 P を作る

反応式:



反応速度は

$$v = \frac{dp}{dt} = k a^2,$$

となる (k は 2 次反応の速度定数)。これは「2 つの A 分子が衝突して反応」の確率が a^2 に比例すると考える。

3.1.1 A の濃度変化

a (A の濃度) は

$$\frac{da}{dt} = -k a^2. \quad (3.8)$$

(符号マイナスは、A が消費される方向)

3.1.2 両辺を分離して積分

$$\frac{da}{dt} = -k a^2.$$

変数分離を行い両辺を積分すると:

$$\int \frac{1}{a^2} da = \int -k dt.$$

よって

$$-\frac{1}{a} = -kt + C.$$

初期条件 $a(0) = a_0$ ならば $\frac{1}{a_0} = C$. したがって

$$\frac{1}{a} = k t + \frac{1}{a_0}.$$

通常この形を以下のように書く：

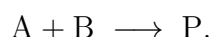
$$a(t) = \frac{1}{\frac{1}{a_0} + k t}.$$

これが 2 分子反応での A の減衰の仕方である。初期は a_0 で大きめの濃度が、時間経過とともに低下するが、その減少速度は A の濃度自体に 2 乗で依存するため、初期に A が多いと速く進み、あとで A が少なくなると反応が進みにくくなる。生成物 P は $p(t) = 2(a_0 - a)$ になる。

4 もう一つの 2 分子例：A + B → P

4.1 反応速度式

別の典型例は「異なる 2 種の反応物 A, B が 1 対 1 で衝突し、P が生成する」パターンである。反応式は



濃度はそれぞれ $[A]=a(t)$, $[B]=b(t)$ とする。反応速度は

$$v = \frac{dp}{dt} = k a b,$$

(k は 2 次反応速度定数)。ここで a , b の両方が変化する可能性があり、もし $[B]$ が十分に大きくてほぼ一定とみなせるなら一次反応として $da/dt = -k'a$ になるが、そうでないときは $da/dt = -k a b$, $db/dt = -k a b$ とセットで解く必要がある。

4.2 B が濃度一定の場合

もし $[B]=b_0 = \text{const}$ と仮定すれば、

$$\frac{da}{dt} = -k a b_0,$$

となり、これは実質的に一次反応 $\frac{da}{dt} = -k'(a)$ (ただし $k' = (k b_0)$)。解は $a(t) = a_0 e^{-k't}$ 。

4.3 同時減少の場合

もし両方とも初期に $a(0) = a_0$, $b(0) = b_0$ で減少するなら、 $a(t)$ と $b(t)$ を連立で追わねばならない：

$$\frac{da}{dt} = -k a b, \quad \frac{db}{dt} = -k a b.$$

初期濃度の低い物質が先に枯渇し、全体の反応が停止することが予想できる。

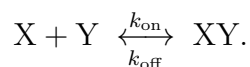
5 結合・乖離反応とヒル式

生体分子どうしの結合・乖離は、酵素-基質間の相互作用や、リガンド-受容体間結合などのモデルとして広く用いられている。ここでは、「1分子の結合 (X と Y が 1:1 で複合体 XY を作る)」から「ヒル係数が n となる多重結合 (X が n 個結合して X_nY となる)」に至るまで、数式を展開して解説する。

6 1:1 結合 ($X + Y \longleftrightarrow XY$) のモデル

6.1 反応式と速度式

まず、分子 X と分子 Y が 1 対 1 で結合して複合体 XY を作る反応を



と書く。ここで k_{on} は結合速度定数 (on-rate)、 k_{off} は乖離速度定数 (off-rate) である。濃度を $[X] = [X]$, $[Y] = [Y]$, $[XY] = [XY]$ と書く。

6.2 反応速度式

複合体 $[XY]$ の生成・消費速度は

$$\frac{d[XY]}{dt} = k_{\text{on}} [X] [Y] - k_{\text{off}} [XY].$$

特に、 $[Y] + [XY]$ の合計が Y_{total} として定数扱いの場合 (例えば Y をリガンド分子とみなし、X をタンパクなどとする) $[Y_{\text{total}}] = [Y] + [XY]$ が固定) というケースがよくある:

$$Y_{\text{total}} = [Y] + [XY].$$

よって $[Y] = Y_{\text{total}} - [XY]$ などと置き換えると、

$$\frac{d[XY]}{dt} = k_{\text{on}} [X] [Y_{\text{total}} - [XY]] - k_{\text{off}} [XY].$$

6.3 平衡状態での $[XY]$

平衡状態 ($\frac{d[XY]}{dt} = 0$) では、

$$0 = k_{\text{on}} [X] (Y_{\text{total}} - [XY]) - k_{\text{off}} [XY].$$

これを展開すると

$$k_{\text{on}} [X] Y_{\text{total}} - k_{\text{on}} [X] [XY] - k_{\text{off}} [XY] = 0.$$

まとめると、

$$k_{\text{on}} [X] Y_{\text{total}} = [XY] (k_{\text{on}} [X] + k_{\text{off}}).$$

両辺を $(k_{\text{on}}[X] + k_{\text{off}})$ で割れば

$$[XY] = \frac{k_{\text{on}} [X] Y_{\text{total}}}{k_{\text{on}} [X] + k_{\text{off}}}.$$

ここで「解離定数 (dissociation constant)」 K_d を

$$K_d = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}},$$

と定義すると、上式は

$$[XY] = \frac{[X] Y_{\text{total}}}{\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} + [X]} = \frac{[X] Y_{\text{total}}}{K_d + [X]}.$$

「結合分率 $= \frac{[XY]}{Y_{\text{total}}} = \frac{[X]}{K_d + [X]}$ 」とも表す。 $K_d = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$ が小さいほど (off-rate が小さく、on-rate が大きいほど)、 $[XY]$ が大きくなり、結合が強力であることを意味する。逆に K_d が大きい場合は乖離が起きやすく、結合が弱い。

7 ヒル式への拡張 (n 個の X が同時に結合する場合)

7.1 多重結合反応： $n X + Y \longleftrightarrow X_n Y$

n 個の X 分子が1つの Y 分子に同時に結合する反応を考えている。例えば



速度式は

$$\frac{d[X_n Y]}{dt} = k_{\text{on}} [X]^n [Y] - k_{\text{off}} [X_n Y]. \quad (2.7)$$

もし全 Y 分子の合計が一定 $Y_{\text{total}} = [Y] + [X_n Y]$ なら $[Y] = Y_{\text{total}} - [X_n Y]$. 置き換えて

$$\frac{d[X_n Y]}{dt} = k_{\text{on}} [X]^n (Y_{\text{total}} - [X_n Y]) - k_{\text{off}} [X_n Y].$$

平衡状態で $d[X_n Y]/dt = 0$ とすると、

$$\begin{aligned} 0 &= k_{\text{on}} [X]^n Y_{\text{total}} - k_{\text{on}} [X]^n [X_n Y] - k_{\text{off}} [X_n Y]. \\ k_{\text{on}} [X]^n Y_{\text{total}} &= [X_n Y] (k_{\text{on}} [X]^n + k_{\text{off}}). \end{aligned}$$

よって

$$[X_n Y] = \frac{k_{\text{on}} [X]^n Y_{\text{total}}}{k_{\text{on}} [X]^n + k_{\text{off}}}.$$

ここで解離定数の定義から、

$$(K_d)^n = \left(\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} \right)^n = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} \cdots \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} \implies K_d = \left(\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} \right)^{\frac{1}{n}}.$$

さらに

$$[X_n Y] = \frac{[X]^n Y_{\text{total}}}{\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} + [X]^n} = \frac{[X]^n Y_{\text{total}}}{(K_d)^n + [X]^n}. \quad (2.9)$$

結合分率 $= \frac{[X_n Y]}{Y_{\text{total}}} = \frac{[X]^n}{(K_d)^n + [X]^n}$. これはシグモイド型 (ヒル関数) であり、ヒル係数 n が大きいと曲線がより急峻になる。

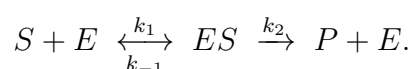
8 ミカエリス–メンテン式と競合阻害反応

酵素触媒反応の代表的モデルとしてミカエリス–メンテン式が広く用いられる。酵素 E と基質 S が複合体 ES を経て生成物 P を出す過程を二段階で近似し、複合体 ES が定常状態にあると仮定して導かれる。さらに、酵素活性は阻害剤の存在で下がることもあり、**競合阻害**では基質結合サイトを阻害剤が奪い、**非競合阻害**では別の部位に結合して酵素を不活性化する。いずれもミカエリス–メンテン式に変化をもたらす。

9 ミカエリス–メンテン式の導出

9.1 モデル反応式

酵素 E 、基質 S 、複合体 ES 、生成物 P とする。典型的な2段階モデルは以下である：



ここで

k_1 : 結合 (オン) 速度定数, k_{-1} : 解離 (オフ) 速度定数, k_2 : 生成物放出 (反応) 速度定数.
濃度を $[S], [E], [ES], [P]$ と表す。

9.2 速度式

9.2.1 複合体 $[ES]$ の生成・消費

モデルを微分方程式で表すと、

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 [S][E] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES].$$

である。

9.2.2 生成物 $[P]$ の生成速度

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES].$$

9.2.3 酵素総量の保存

全酵素量 E_T を一定とし、 $E_T = [E] + [ES]$ 。

9.3 準定常状態近似 (quasi-steady-state)

ミカエリス–メンテンの導出には、 $\frac{d[ES]}{dt} = 0$ と仮定し、複合体 $[ES]$ がすぐに平衡に近い定常濃度に達するとみなす。よって

$$0 = k_1 [S][E] - (k_{-1} + k_2) [ES].$$

$$k_1 [S][E] = (k_{-1} + k_2) [ES].$$

同時に $[E] = E_T - [ES]$. よって

$$(k_{-1} + k_2) [ES] = k_1 [S] (E_T - [ES]).$$

分配すると

$$(k_{-1} + k_2) [ES] = k_1 E_T [S] - k_1 [S] [ES].$$

$$(k_{-1} + k_2) [ES] + k_1 [S] [ES] = k_1 E_T [S].$$

くくると

$$[ES] (k_{-1} + k_2 + k_1 [S]) = k_1 E_T [S].$$

$$[ES] = \frac{k_1 E_T [S]}{k_{-1} + k_2 + k_1 [S]}.$$

ここで速度定数の比を以下のように定義する。

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}.$$

すると $k_{-1} + k_2 = k_1 K_M$, よって

$$[ES] = \frac{k_1 E_T [S]}{k_1 K_M + k_1 [S]} = \frac{E_T [S]}{K_M + [S]}.$$

これが複合体 $[ES]$ の定常濃度である。

9.4 生成物の生成速度

最終的なミカエリス–メンテン式は

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES].$$

上の定常濃度の式を代入すれば

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 \frac{E_T [S]}{K_M + [S]}.$$

$V_{\max} = k_2 E_T$ と定義すると、

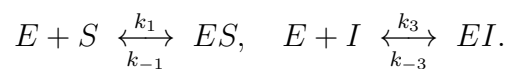
$$\frac{d[P]}{dt} = V_{\max} \frac{[S]}{K_M + [S]}.$$

これはミカエリス–メンテン式である。基質濃度 $[S]$ が小さい領域では $\frac{d[P]}{dt} \approx \frac{V_{\max}}{K_M} [S]$ (一次反応的)、高濃度では $\approx V_{\max}$ (飽和) となる。

10 競合阻害 (competitive inhibition)

10.1 モデル

競合阻害剤 I が酵素 E の同じ結合部位を取り合う場合、 I と S が競争する。つまり



I が E と結合している間、 S は結合できないので生成物が作れない。よって実質的に「有効な $[E]$ 」が少なくなる。最終的に導出される速度式は

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max} [S]}{\left(1 + \frac{[I]}{K_I}\right) K_M + [S]}.$$

ここで K_I は阻害剤 I の解離定数 $\frac{k_{-3}}{k_3}$ とした。展開すると

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S] + \frac{[I]}{K_I} K_M}.$$

しばしば書き方として

$$v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \cdot \frac{[S]}{\frac{K_M}{1 + \frac{[I]}{K_I}} + [S]}$$

競合阻害では**見かけの** K_M が $K_M(1 + \frac{[I]}{K_I})$ に増える一方、 V_{\max} は変わらない（高い $[S]$ で阻害が打ち消される）という特徴がある。